

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

51

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Int. Cl. 2:

C 07 J 5-00

A 61 K 31-57

DT 2534051 A1

(11) DT
 (21) _____
 (22) _____
 (23) 1
 (30) 534
0

egungsschrift 25 34 051

Aktenzeichen:

P 25 34 051 6

Anmeldetag:

30. 7. 75

Offenlegungstag:

19. 2. 76

Bibliotheek
Ber. Ind. Eigenheim

6 APR. 1976

31. 7. 74 Großbritannien 33786-74

(54) 1534 051
 (71) 1534 101

17 α ,21-Diester von 17 α ,21-Dihydroxysteroidderivaten, Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, worin diese enthalten sind

Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex (Großbritannien)

(74) 1 11 21 31 41
 2 12 22 32 42
 3 13 23 33 43
 4 14 24 34 44
 5 15 25 35 45
 6 16 26 36 46
 7 17 27 37 47
 8 18 28 38 48
 9 19 29 39 49
 10 20 30 40 50
 51 61 71 81 91
 52 62 72 82 92
 53 63 73 83 93
 54 64 74 84 94
 55 65 75 85 95
 56 66 76 86 96
 57 67 77 87 97
 58 68 78 88 98
 59 69 79 89 99
 60 70 80 90 100

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.; Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

Phillipps, Gordon Hanley, Wembley, Middlesex;
Vallance, Donald Keith, High Wycombe, Buckinghamshire;
Weir, Niall Galbraith, London (Großbritannien)

Dr. F. Zumstein sen. - Dr. E. Assmann - Dr. R. Koenigsberger
Dipl.-Phys. R. Holzbauer - Dipl.-Ing. F. Klingseisen - Dr. F. Zumstein jun.
PATENTANWÄLTE

2534051

TELEFON: SAMMEL-NR. 22 53 41
TELEX 529979

TELEGRAMME: ZUMPAT

POSTSCHECKKONTO:
MÜNCHEN 91139-809, BLZ 70010080

BANKKONTO: BANKHAUS H. AUFHÄUSER
KTO.-NR. 397997, BLZ 700 306 00

8 MÜNCHEN 2.
BRAUHAUSSTRASSE 4

53/My
Case Cortisone 197

GLAXO LABORATORIES LIMITED
Greenford, Middlesex/England

17 α ,21-Diester von 17 α ,21-Dihydroxysteroidderivaten,
Verfahren zu ihrer Herstellung und pharmazeutische
Zubereitungen, worin diese enthalten sind

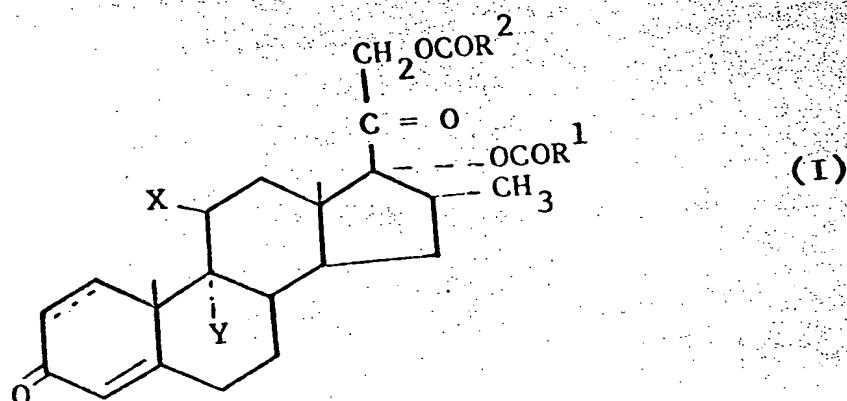
Die Erfindung betrifft neue 17 α ,21-Diester von 17 α ,21-Dihydroxysteroiden der Pregnanreihen, die eine basische 21-Estergruppierung besitzen und die eine wertvolle anti-inflammatorische Aktivität aufweisen.

Es ist bekannt, daß bestimmte 17 α ,21-Diester der Pregnanreihen topische antiinflammatorische Aktivität besitzen, die in einigen Fällen sehr hoher Ordnung sein kann. Im allgemeinen werden diese Steroide hauptsächlich für die topische Behandlung externer inflammatorischer Zustände verwendet. Diese Verbindungen besitzen im allgemeinen im wesentlichen hydrophobe Acyloxyestergruppen in den 17- und 21-Stellungen, und in Abwesenheit von wassersolubilisierenden Gruppen können diese Verbindungen nicht auf geeignete Weise in wäßrigen Präparationen beispielsweise für Ohren- oder Augenverwendungen eingesetzt werden.

609808/1034

wurde nun gefunden, daß eine neue Klasse von 17 α ,21-Di-
tern der Pregnanreihen eine hohe systemische Aktivität be-
tzt wie auch gute topische antiinflammatorische Aktivität.
Die Steroide enthalten weiterhin eine wassersolubilisierende
oder potenziell wassersolubilisierende Estergruppierung
in der 21-Stellung.

Diese neuen Steroide besitzen eine basische, Stickstoff ent-
haltende 21-Estergruppierung und können durch die allgemeine
Formel



dargestellt werden, worin

X eine β -Hydroxy- oder Ketogruppe bedeutet,

Y ein Fluor- oder Chloratom bedeutet,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit
1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R² eine Gruppe der Formel -(CH₂)_nNR³R⁴ bedeutet

(worin n 1, 2 oder 3 darstellt und R³ und R⁴, die gleich
oder unterschiedlich sein können, je eine Alkylgruppe mit 1
bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R³ und R⁴ zusammen mit
dem benachbarten Stickstoffatom einen gesättigten substi-
tuierter oder unsubstituierter, monocyclischen, heterocycli-
schen 4- bis 7-gliedrigen Ring, bevorzugt einen 6-gliedrigen
Ring, bilden, der gewünschtenfalls weiter ein Schwefel- oder
Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoffatom enthalten
kann) oder worin R² einen substituierten oder unsubstituierteren,
Stickstoff enthaltenden, 6-gliedrigen monocyclischen hetero-
cyclischen Ring bedeutet, der an die benachbarte Carbonylgruppe

via ein Kohlenstoffatom des Ringes gebunden ist und — eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet.

Wenn R² oder NR³R⁴ einen heterocyclischen Ring bedeuten, kann dieser gewünschtenfalls Substituenten enthalten, z.B. C₁₋₃-Alkylgruppen, beispielsweise Methylgruppen.

Die Verbindungen der Formel I besitzen, wie oben angegeben, sowohl topische als auch systemische antiinflammatorische Aktivität und sind somit nützlich als antiinflammatorische Mittel für allgemeine Zwecke. Sie werden bei der oralen Verabreichung gut absorbiert.

Zusätzlich beobachtet man bei den erfindungsgemäßen Verbindungen bei Versuchen mit Ratten die markierte Verdünnungswirkung nicht, die man als unerwünschte Nebenwirkung bei bestimmten, häufig verwendeten topischen antiinflammatorischen Steroiden beobachtet.

Die obigen Verbindungen besitzen ebenfalls eine systemische immuno-unterdrückende Aktivität und sie sind deshalb nützlich bei der Behandlung von allergischen Störungen und insbesondere inflammatorischen Störungen mit einer signifikanten immuno-logischen Komponente. Bei Versuchen mit Ratten wurde beobachtet, daß das Verhältnis der immuno-unterdrückenden zu der antiinflammatorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen größer ist als das von β-Methason.

In der obigen Formel I bedeutet NR³R⁴ bevorzugt eine Diäthylaminogruppe oder einen unsubstituierten, gesättigten, 6gliedrigen heterocyclischen Ring, z.B. eine Piperidino- oder mehr bevorzugt eine Morpholinogruppe; n bedeutet vorteilhafterweise 1. Alternativ kann R² in der Formel I vorteilhafterweise einen unsubstituierten, aromatischen, 6-gliedrigen, Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring, gebunden an die benachbarte Carbonylgruppe über ein Kohlenstoffatom, bedeuten, z.B. eine Pyridylgruppe, insbesondere eine 3-Pyridylgruppe.

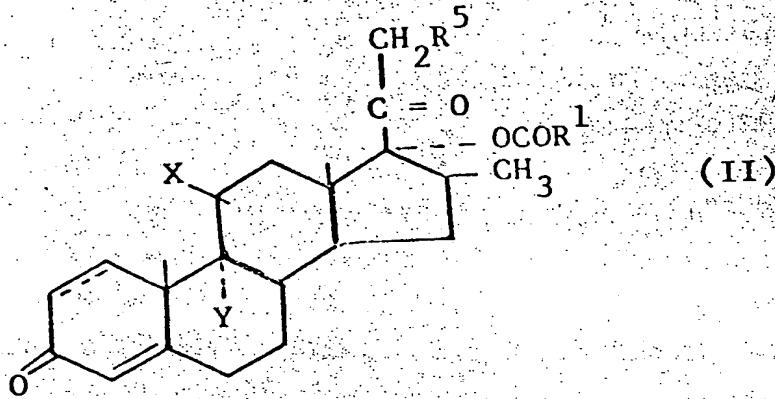
bedeutet in der Formel I vorteilhafterweise eine Alkyluppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, nämlich eine thyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe; eine Athyluppe ist jedoch bevorzugt. In der Formel I bedeutet Y bevorzugt ein Fluoratom. X bedeutet bevorzugt eine β -Hydroxygruppe und $=$ bedeutet eine Doppelbindung.

egenstand der Erfindung sind weiterhin die Säureadditionsalze der obigen Verbindungen der Formel I, insbesondere deren Hydrochloride, Hydrobromide, Nitrate, Phosphate, Sulfate, -Toluolsulfonate, Methansulfonate, Sulfosalicylate, Maleate, Umarate, Gluconate, Citrate, Tartrate, Acetate, Ascorbate, Lactate und Succinate. Um wäßrige Lösungen der Säureadditionsalze von schwachbasischen Verbindungen der Formel I herzustellen, wie von solchen, worin R_2 Morpholinomethyl bedeutet, wird der pH-Wert der Lösung bevorzugt auf einen sauren Wert eingestellt.

Die erfindungsgemäßen Steroide und ihre Salze können im allgemeinen in Kristallformen, die Wasser und andere Solvatisierungsmoleküle enthalten, erhalten werden.

Eine besonders bevorzugte Verbindung der Formel I wegen ihrer besonders günstigen antiinflammatorischen Aktivität ist 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-21-morpholino-acetoxy-17-propionyloxypregna-1,4-dien-3,20-dion. Andere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-21-nicotinyloxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; 21-Diäthylaminoacetoxy- 9α -fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; 9α -Fluor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-21-piperidinoacetoxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; 9α -Chlor-21-diäthylaminoacetoxy- 11β -hydroxy- 16β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion und 9α -Chlor- 11β -hydroxy- 16β -methyl-21-nicotinyloxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion. Weitere bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind die Säureadditionssalze, insbesondere die Hydrochloride, der oben erwähnten spezifischen Verbindungen der Formel I.

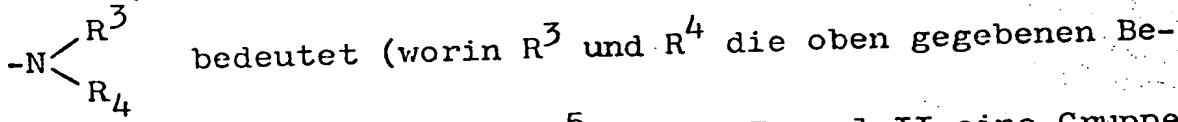
Die obigen erfundungsgemäßen Verbindungen können beispielsweise hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel



worin R^1 , X, Y und --- die zuvor gegebenen Bedeutungen besitzen und R^5 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe der Formel $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ bedeutet (worin n die zuvor gegebene Bedeutung besitzt und Z einen leicht ersetzbaren Substituenten bedeutet), mit einer Verbindung der Formel



worin R^6 eine Gruppe der Formel OCOR^2 (worin R^2 die oben gegebene Bedeutung besitzt) oder ein reaktives Derivat davon bedeutet, wenn R^5 in der Formel II eine Hydroxygruppe bedeutet, oder worin R^6 eine Gruppe der Formel



oder einem funktionellen Äquivalent davon wie einem entsprechenden Säureadditionssalz umsetzt.

Wenn R^5 in der Formel II eine Hydroxygruppe bedeutet, ist es besonders bevorzugt, ein reaktives Derivat der Formel III zu verwenden, worin R^6 eine Gruppe OCOR^2 bedeutet (worin R^2 die oben gegebene Definition besitzt), z.B. das entsprechende Säureanhydrid oder mehr bevorzugt -halogenid, z.B. Chlorid, eines funktionellen Äquivalents davon wie ein entsprechendes Säureadditionssalz.

609808/1034

Der oben angegebene leicht ersetzbare Substituent Z kann beispielsweise ein Halogenatom, z.B. ein Brom- oder Jodatom oder, mehr bevorzugt, ein Chloratom; oder eine aromatische oder aliphatische Sulfonyloxygruppe, z.B. eine p-Toluolsulfonyloxy- oder Methansulfonyloxygruppe, sein.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III wird bevorzugt in einem Lösungsmittelmedium, z.B. einem Keton wie Aceton oder Methyläthylketon; einem acyclischen Äther wie Diäthyläther oder einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran; einem Ester wie Äthylacetat; einem Amidlösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylacetamid; oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Methylenechlorid, vorteilhaft erweise bei erhöhter Temperatur, z.B. bei der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung, durchgeführt.

Wenn R⁵ in der obigen Formel II einen Halogenacyloxy-Substituenten oder H.R⁶ der Formel III in Form eines Säurehalogenids vorliegt, wird die Umsetzung zweckdienlich in Anwesenheit eines Säureakzeptors, z.B. einer tertiären organischen Base wie Pyridin, Collidin oder Triäthylamin durchgeführt. Wenn R⁶ in Formel III -NR³R⁴ bedeutet, kann die Verbindung III im Überschuß verwendet werden, um den oben erwähnten Säureakzeptor zu liefern.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I können hergestellt werden beispielsweise durch Behandlung der Grundverbindung mit einer geeigneten Säure in Wasser oder einem organischen Lösungsmittelmedium, z.B. einem Alkohol wie Äthanol oder einem Kohlenwasserstoff wie Benzol.

Die oben angegebenen Verbindungen der Formel II, worin R⁵ eine Gruppe der Formel -OCO(CH₂)_nZ bedeutet, können leicht hergestellt werden, z.B. durch Umsetzung des Grund-21-Hydroxysteroids mit einem geeignet substituierten Acylierungsmittel, z.B. einem Halogenid oder Anhydrid, z.B. Chloracylchlorid oder -anhydrid. Diese Umsetzung wird vorteilhaft erweise in einem

Lösungsmittelmedium, z.B. einem Lösungsmittel wie oben für die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III erwähnt, durchgeführt.

Die Ausgangsmaterialien der Formel II oben, worin R⁵ eine Jodacyloxygruppe bedeutet, können gewünschtenfalls hergestellt werden, indem man die entsprechende Verbindung der Formel II, worin R⁵ eine Chloracyloxygruppe bedeutet, mit einer Quelle für Jodidionen, z.B. einem Jodidsalz wie Natriumjodid, umsetzt, wobei die Umsetzung vorteilhafterweise in einem polaren Lösungsmittelmedium wie einem Ketonlösungsmittel, z.B. Aceton oder Methyläthylketon; einem acyliischen Äther, z.B. Diäthyläther, oder einem cyclischen Äther, z.B. Tetrahydrofuran; oder einem Amidlösungsmittel wie Dimethylacetamid oder Dimethylformamid durchgeführt wird.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin pharmazeutische Zubereitungen für die Human- und Veterinärpraxis, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I (wie sie zuvor definiert wurde) oder ein nichttoxisches Säureadditionssalz davon zusammen mit einem oder mehreren Trägern oder Verdünnungsstoffen mit oder ohne zusätzliche therapeutische Mittel.

Beispiele von Mitteln für die topische Verabreichung umfassen Salben, Lotionen, Cremes, Pulver und Aerosolsprays; Suppositorien und Retentionsklistiere für die Oberflächenbehandlung von rektalen Gebieten; Vaginalzäpfchen; sterile Tropfen und Salben für Augen- und Ohrenbehandlung; langsamlösende Buccalpellets, z.B. für die Behandlung von Aphthenulcer; Kaugummi, der eine langsame Abgabe des Medikaments für die Behandlung der mukösen Membranen des Mundes und der Kehle ermöglicht; Nasen- und Halssprays und Anwendungen.

Antibakterielle Mittel wie Antibiotika, z.B. Aureomycin, Neomycin, oder chemische Mittel wie Chiniofon können gewünschtenfalls zu den Steroidpräparationen wie oben angegeben zugegeben werden, um therapeutische Vorteile zu erreichen.

Der Anteil an aktivem Steroid in den erfindungsgemäßen topischen Mitteln wird von der genauen Art der Formulierung abhängen, wird aber im allgemeinen im Bereich von 0,0001 bis 5 Gew.%, bevorzugt 0,001 bis 0,5 Gew.% und am meisten bevorzugt 0,01 bis 0,25 Gew.%, liegen.

Die Präparationen können einmal am Tag oder häufiger verabreicht werden, abhängig von der Art des Zustands, der behandelt werden soll. Besonders günstige Ergebnisse können in einigen Fällen erhalten werden, wenn man einen Okklusiv-verband verwendet, wenn das Steroid auf die Haut angewendet wird.

Veterinärpräparationen können im allgemeinen in analoger Weise wie oben erwähnt formuliert werden, aber mit einer geeigneten Anpassung für die Dosis und Größe der Tiere, die in Frage kommen. Die erfindungsgemäßen Steroidverbindungen können ebenfalls für intramammare Präparationen, d.h. Präparationen für die Brust, nützlich sein.

Die erfindungsgemäßen Mittel können ebenfalls Mittel für die systemische Absorption von aktiven Verbindungen umfassen, z.B. für orale, rektale und parenterale Mittel. Da die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr wirksam sind, sind im allgemeinen Dosiseinheitsformen bevorzugt. Geeignete Dosiseinheitsformen für die innere Verabreichung umfassen Tabletten und Kapseln, und diese können gewünschtenfalls so formuliert werden, daß sie eine verzögerte Abgabe an aktivem Material ergeben. Für die parenterale Verabreichung sind geeignete Dosiseinheitsformen Ampullen und Fläschchen, wobei die letzteren entweder einzelne oder Vielfachdosisbehälter sein können. Suppositorien für die systemische Absorption können hergestellt werden, beispielsweise indem man übliche Suppositoriengrundstoffe zusammen mit einem geeigneten Träger für die Absorption aus dem Kolon verwendet.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen oder Zusammensetzungen für die innere Verabreichung können ebenfalls zusätzliche aktive Bestandteile wie antibakterielle Mittel, z.B. Neomycin, enthalten. Zubereitungen für die parenterale Verabreichung können ebenfalls als sterile, trockene Feststoffe für die Rekonstitution mit einem sterilen Verdünnungsmittel unmittelbar vor der Verwendung hergestellt werden.

Präparationen für die systemische Verwendung in Dosiseinheitsform können von 0,05 bis 10,0 mg, bevorzugt 0,50 bis 5,0 mg, aktives Steroid/Einheitsdosis enthalten. Im allgemeinen enthalten die Präparationen für die innere Verabreichung 0,01 bis 50% an aktivem Bestandteil, abhängig von der Art der in Frage kommenden Präparation. Für Veterinärpräparationen variieren die Dosiseinheiten beachtlich, abhängig von der Größe des Tiers und der Häufigkeit der Verabreichung des Mittels.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Sofern nicht anders angegeben, werden die optischen Drehungen in Dioxan bei einer ca. 1%igen Konzentration gemessen. Die Ultravioletpspektren werden in Äthanol gemessen. Die organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat oder Natriumsulfat getrocknet.

B e i s p i e l 1

9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-21-morpholinoacetoxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

(i) Eine Lösung aus rohem β -Methason-17-propionat-21-chloracetat (8,3 g) und Morpholin (6,9 ml) in wasserfreiem Aceton (275 ml) wird 1 Stunde am Rückfluß erwärmt. Die Mischung wird eingedampft, wobei man ein gelbes Öl erhält, welches in Äthylacetat (350 ml) gelöst und mit Wasser (2 x 350 ml) extrahiert wird. Die getrocknete organische Phase wird zu einem gelben Öl eingedampft, welches aus Äthanol kristallisiert wird, wobei man die Titelverbindung als farbloses

lver erhält (7,5 g), Fp. 124 bis 125° C. Eine analytische
obe als Monohydrat (aus Äthanol) besitzt einen Fp. von
8 bis 130°; $[\alpha]_D + 62^\circ$, $\lambda_{\text{max}} 237 \text{ nm}$ ($\epsilon 15\ 630$).

i) Eine Lösung aus β -Methason-17-propionat-21-jodacetat (1,8 g) und Morpholin (1,27 ml) in Aceton (AR, 80 ml) wird 1 1/2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Die Mischung wird gekühlt und im Vakuum zu einem gelben Gummi eingedampft, das zwischen Äthylacetat und Wasser verteilt wird. Der pH-Wert der Mischung wird mit 2n Chlorwasserstoffsäure auf 7 eingestellt. Die qäßige Phase wird weiter mit Äthylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei verminderter Druck eingedampft, wobei man einen fast farblosen Schaum erhält (1,86 g). Kristallisation und Umkristallisation aus wäßrigem Methanol ergibt farblose Kristalle (1,0 g) der Titelverbindung als Monohydrat, Fp. 122 bis 125°, $[\alpha]_D + 62^\circ$, $\lambda_{\text{max}} 236,5 \text{ nm}$ ($\epsilon 16\ 000$).

B e i s p i e l 2

9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-21-morpholinoacetoxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-hydrochlorid

(i) Eine Lösung aus β -Methason-17-propionat-21-morpholinoacetat (2 g) in wasserfreiem Äthanol (5 ml) wird mit 0,6n HCl in Äthanol (6 ml) behandelt, 15 Minuten bei Zimmertemperatur in einem gut verschlossenen konischen Kolben stehengelassen und eingedampft, wobei man ein fast farbloses Öl erhält. Nach dem Trocknen des Öls im Vakuum bei 50° während 3 Stunden wird das zurückbleibende, glasartige Material in einer minimalen Menge Aceton gelöst und 3 Stunden bei 5° gelagert. Das Produkt wird gesammelt und im Vakuum 3 Stunden bei 50° getrocknet, wobei man farblose Kristalle der Titelverbindung erhält, (1,85 g). Eine analytische Probe (aus Aceton) in Form eines Acetonsolvats hatte einen Fp. nahe 170°; $[\alpha]_D + 95^\circ$ (verdünnte Chlorwasserstoffsäure); $\lambda_{\text{max}} 238 \text{ nm}$ ($\epsilon 15\ 300$).

(ii) Eine Probe (2,00 g) aus β -Methason-17-propionat-21-morpholinoacetat-hydrochlorid, hergestellt wie oben bei (i) gezeigt, die durch PMR-Spektroskopie mit Aceton (ca. 0,5 Mol) solvatisiert ist, wird in warmem Methanol gelöst und die Lösung wird filtriert, dann durch Kochen auf ein kleines Volumen eingedampft. Äthylacetat wird allmählich zugegeben und die Kristallisation wird induziert, wobei man farblose Kristalle (1,75 g) erhält. Die Umkristallisation wird auf ähnliche Weise durchgeführt, und man erhält nach dem Trocknen über Nacht bei 50°/0,1 mm farblose Kristalle (1,48 g) der Titelverbindung als Hemihydrat, Fp. 175 bis 180°, $[\alpha]_D + 93^\circ$ (ca. 0,1n Chlorwasserstoffsäure), $[\alpha]_D + 81,5^\circ$ (Dioxan), $\lambda_{\text{max}}^{\text{IR}}$ 239 nm (ϵ 15 500). Das Infrarotspektrum (in Nujol) unterscheidet sich von dem der Ausgangsprobe in dem gleichen Medium und das PMR-Spektrum (in Deuterochloroform) zeigt keine Solvatisierung durch Methanol, Äthylacetat oder Aceton.

B e i s p i e l 3

9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-21-nicotinyloxy-17-propionyl-oxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

β -Methason-17-propionat (1 g) in trockenem Pyridin (17 ml) wird mit Nicotinylchlorid-hydrochlorid (1 g) 80 Minuten bei Zimmertemperatur und dann 16 Stunden bei 0° behandelt. Verdünnung mit Wasser ergibt ein rohes Produkt, das in Benzol gelöst, in Eis gekühlt und mit Chlorwasserstoff behandelt wird, wobei man ein Öl erhält. Das Lösungsmittel und überschüssiger Chlorwasserstoff werden im Vakuum entfernt. Weiteres Benzol wird zugegeben und erneut im Vakuum entfernt. Das Verfahren wird noch einmal wiederholt und dann wird Wasser zugegeben und die Mischung wird gerührt und filtriert. Der unlösliche Feststoff wird erneut in Benzol (20 ml) gelöst und eine Lösung aus Chlorwasserstoff (250 mg) in Benzol (15 ml) wird zugegeben. Der Feststoff wird abfiltriert und zwischen Chloroform und verdünntem Ammoniak verteilt. Die organische Schicht wird gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei man einen Schaum (810 mg) erhält. Ein Teil (300 mg) wird

609808/1034

durch präparative Dünnschichtchromatographie [Silika, Entwicklung 6mal mit Chloroform:Aceton (6:1)] gereinigt, wobei man ein Material erhält, welches aus Methanol kristallisiert. Umkristallisation aus Methanol ergibt die Titelverbindung, hydratisiert mit 1/2 Molekül Wasser, als feine Nadeln, Fp. 138 bis 139°, $[\alpha]_D + 113,4^\circ$.

B e i s p i e l 4

21-Diäthylaminoacetoxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-hydrochlorid

β-Methason-17-propionat-21-chloracetat (1,9 g) in Aceton (100 ml) wird mit trockenem Natriumjodid (2 g) behandelt, und die Mischung wird 2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Verdünnung mit Wasser ergibt rohes 21-Jodacetat, das getrocknet, in Aceton (80 ml) gelöst und mit Diäthylamin (1,2 ml) 1,5 Stunden am Rückfluß erwärmt wird. Eindampfen des Lösungsmittels ergibt einen dunkelrot-braunen Feststoff, der durch Florisil (70 g) in Äthylacetat filtriert wird. Das Material, eluiert mit Äthylacetat, wird in Benzol gelöst und bei 0° mit Chlorwasserstoff behandelt. Das Lösungsmittel und überschüssiger Chlorwasserstoff werden im Vakuum entfernt und der Rückstand wird zwischen Wasser und Äther geteilt. Die wäßrige Schicht wird gefriergetrocknet, wobei man die Titelverbindung, hydratisiert mit zwei Molekülen Wasser, als amorphen Feststoff (1,13 g) erhält, $[\alpha] + 84,4^\circ$ (H_2O , λ_{max} 237 bis 239 nm (ε 14 800)).

B e i s p i e l 5

9α-Fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-21-piperidino-acetoxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-hydrochlorid

Eine Mischung aus β-Methason-17-propionat-21-jodacetat (1,8 g) und redestilliertem Piperidin (1,44 ml) in Aceton (80 ml) wird ca. 1 1/2 Stunden am Rückfluß erwärmt und dann im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Der Rückstand wird zwischen einer Mischung aus Benzol (100 ml), Äther (50 ml), Äthylacetat

(50 ml) und ca. 0,5n Chlorwasserstoffsäure (600 ml) geteilt, die wäßrige Phase wird mit Benzol (2 x 50 ml) gewaschen, dann mit Chloroform (50 ml) gerührt und dann wird Ammoniak bis zur basischen Reaktion von einem pH-Wert von 8,0 zugegeben. Die wäßrige Phase wird weiter mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte werden mit Wasser (20 ml) gewaschen, entfärbt (Aktivkohle), getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende Schaum wird mit Petroläther verrieben, wobei man 21-Piperidinoacetat (1,68 g) als schwachbraunen Feststoff erhält, λ_{max} 237 nm (ϵ 15 200).

Eine Lösung aus der rohen freien Base (1,43 g) in Benzol (50 ml) wird auf 0° gekühlt und mit trockenem Chlorwasserstoff ca. 30 Sekunden behandelt. Das flüchtige Material wird im Vakuum bei Zimmertemperatur entfernt, dann wird frisches Benzol zugegeben und die Verdampfung wird wiederholt. Das zurückbleibende Material wird zwischen Wasser und Äther verteilt und die wäßrige Phase wird gefriergetrocknet, wobei man das Hydrochlorid als Feststoff (940 mg) erhält, der aus Aceton in Form farbloser Nadeln (799 mg) kristallisiert, Fp. 165 bis 167,5°; Konzentrierung der Mutterlaugen ergibt eine zweite Charge (23 mg), Fp. 166,5 bis 167,5°. Umkristallisation der beiden Chargen aus Aceton ergibt die analytische Probe der Titelverbindung, hydratisiert mit einem halben Molekül Wasser, als farblose, hygroskopische Nadeln (688 mg), Fp. 167,5 bis 169,5°, $[\alpha]_D + 80^\circ$ (stark verdünnte Chlorwasserstoffsäure), λ_{max} 238 nm (ϵ 15 700).

Beispiel 6

9 α -Chlor-21-diäthylaminoacetoxy-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion-hydrochlorid

Eine Lösung aus 9 α -Chlor-21-chloracetoxy-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (1,7 g) in Aceton (80 ml) wird mit Natriumjodid (1,7 g) behandelt und die Lösung wird 4 Stunden am Rückfluß erwärmt. Die Mischung wird in Wasser (2 l) gegossen und das ausgefällte Material wird gewaschen.

und getrocknet, wobei man 21-Jodacetat (1,9 g) erhält.

Das obige Jodacetat (1,75 g) in Aceton (70 ml) wird mit Diäthylamin (0,88 ml) behandelt und die Mischung wird 1 1/2 Stunden am Rückfluß erwärmt. Das Aceton wird im Vakuum entfernt und Wasser (35 ml) wird zugegeben. Die wäßrige Mischung wird mit Chloroform extrahiert, wobei man 21-Diäthylaminoacetat als Schaum (1,6 g) erhält. Dieses Material – in Benzollösung – wird bei Zimmertemperatur mit einer Lösung aus Chlorwasserstoff (106 mg) in Benzol (14,5 ml) behandelt. Das Benzol wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand wird zwischen Wasser und Äther geteilt. Die wäßrige Lösung wird gefriergetrocknet, wobei man die Titelverbindung (1,41 g) als fast farblosen, amorphen Feststoff erhält. Ein Teil wird gereinigt, indem man ihn weiter in Wasser aufnimmt, mit Äther extrahiert, die wäßrige Lösung aus einem Dampfbad mit Aktivkohle erwärmt, filtriert und die erhaltene Lösung wird gefriergetrocknet, wobei man die Titelverbindung als farblosen, amorphen Feststoff, solvatisiert mit 2,5 Molekülen Wasser, erhält, $[\alpha]_D + 92,1^\circ$ (H_2O).

Beispiel 7

9 α -Chlor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-21-nicotinyloxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

9 α -Chlor-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (1 g) und Nicotinylchlorid-hydrochlorid (1 g) werden in trockenem Pyridin (17 ml) gelöst und 3 Stunden bei Zimmertemperaturen stehengelassen. Die Mischung wird dann in Wasser gegossen und der ausgefällte Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Umkristallisation aus Methanol ergibt die Titelverbindung als Monohydrat (924 mg), Fp. 150° (kapillar), $[\alpha]_D + 129,6^\circ$, λ Wendepunkt 237 bis 239 nm (E ca. 19 600).

Beispiel 8

9 α -Fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-21-morpholinoacetoxy-17-prop-

ionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

Eine Mischung aus 4-Morpholino-essigsäure (1,439 g, hergestellt nach dem von A.L. Remizov und N.V. Khromov-Borisov, Zhur. Obshchei Khim., 1953, 23, 1794; Chem. Abs. 1954, 48, 3908e, beschriebenen Verfahren) und Thionylchlorid (5,3 ml) wird 18 1/2 Stunden unter Ausschluß von atmosphärischer Feuchtigkeit bei Zimmertemperatur gerührt. Flüchtiges Material wird durch Verdampfen bei Zimmertemperatur während 1 Stunde entfernt und der restliche Feststoff wird in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) suspendiert. Man gibt dann eine gut gerührte Suspension von β -Methasason-17-propionat (1,01 g) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml), das Pyridin (0,31 ml) enthalt, hinzu und röhrt weitere 3 1/3 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Lösungsmittel wird bei verminderter Druck entfernt und der Rückstand wird zwischen Wasser (200 ml) und Äthylacetat (200 ml) geteilt; dann wird der pH-Wert auf 7 mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit Äthylacetat (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und das Lösungsmittel wird verdampft, wobei man einen schwachgelben Schaum erhält (1,158 g). Der Schaum wird zwischen Äthylacetat (50 ml) und 2n Chlorwasserstoffsäure (50 ml) geteilt und die organische Phase wird mit weiterer Säure (20 ml) extrahiert. Die vereinigten sauren, wäßrigen Extrakte werden mit Äthylacetat (30 ml) gewaschen, dann wird der pH-Wert mit 2n Natriumcarbonatlösung auf 7 eingestellt, während man unter Äthylacetat (50 ml) röhrt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit weiterem Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und zu einem fast farblosen Schaum (441 mg) verdampft. Dieser wird kristallisiert und umkristallisiert aus wäßrigen Methanol, wobei man das Titel-21-Morpholinoacetat als farblose Kristalle (360 mg) erhält, Fp. 122 bis 125° (Kofler), $[\alpha]_D^{25} +59,3^\circ$ (c 1,03, Dioxan), λ_{max} (Äthanol 237,5 nm ($E_{1cm}^{1\%}$ 269)), die fast homogen sind. Die Hauptkomponente ist identisch mit einer authentischen

Probe bei der Dünnschichtchromatographie (Silika, Chloroform-Acetat 2:1 und Benzol-Acetat 1:1).

Präparation 1

9 α -Chlor-21-chloracetoxy-11 β -hydroxy-16 β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion

9 α -Chlor-11 β ,21-dihydroxy-16 β -methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (2 g) in trockenem Tetrahydrofuran (60 ml) wird mit Pyridin (1,5 ml) und Chloreessigsäureanhydrid (1,5 g) behandelt. Die Mischung wird 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann in verdünnte Chlorwasserstoffsäure (2 l) gegossen. Der ausgefallene Feststoff (2,34 g) wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ein Teil (640 mg) wird aus Aceton-Petroläther umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung erhält (484 mg), Fp. 168 bis 170°C (kapillar), $[\alpha]_D + 86,8^\circ$ (c 1,37%), λ_{max} 238 nm (ϵ 13 780).

Präparation 2

β -Methason-21-chloracetat-17-propionat

β -Methason-17-propionat (8,97 g) in getrocknetem und destilliertem Tetrahydrofuran (270 ml) wird gerührt und mit Chloreessigsäureanhydrid (4,1 g) und anschließend mit trockenem Pyridin (1,57 ml) behandelt. Man röhrt weitere 2 Stunden bei Zimmertemperatur. Wasser (50 ml) wird zugegeben und die Mischung wird bei 40° eingedampft. Der Rückstand (Öl) wird in Äthylacetat (500 ml) gelöst und zuerst mit einer Mischung aus 2n Chlorwasserstoffsäure (30 ml) und Wasser (270 ml), dann mit 10%iger wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) und schließlich mit Wasser (500 ml) extrahiert, bis der pH-Wert der Waschlösungen neutral ist. Die organische Phase wird getrocknet und bei 40° eingedampft. Der Rückstand (Öl) wird in Äthanol bei 60° (100 ml) gelöst und zu ungefähr 1/3 Volumen eingedampft. Beim Kühlen trennt sich ein farbloses Produkt ab, das gesammelt und im Vakuum getrocknet wird, wobei man die Titelverbindung erhält (9,0 g), Fp. 180 bis 185°.

Präparation 3

β-Methason-21-jodacetat-17-propionat

Rohes β-Methason-17-propionat-21-chloracetat (4,5 g) und trockenes Natriumjodid (4,8 g) in Aceton (230 ml) werden 3 Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach dem Kühlen wird die Reaktionsmischung in Wasser (600 ml) gegossen, wobei man, nach verlängertem Rühren, einen farblosen Feststoff (4,26 g) erhält. Ein Teil (194 mg) wird zweimal aus Methanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung als farblose Kristalle (122 mg) erhält, Fp. 180 bis 182°, $[\alpha]_D + 46^\circ$, λ_{max} 238 nm (ϵ 16 100).

Die folgenden Beispiele erläutern erfundungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen.

Beispiel A

Wasser-mischbare Creme

Aktiver Bestandteil (freie Base)	0,1% Gew./Gew.
Bienenwachs	15,0%
Glycerin	15,0%
Polyoxyäthylen 25-lanolin-Derivat	2,0%
Methylparaben	0,08%
Propylparaben	0,2%
Natriumcitrat, B.P.	0,15%
Citronensäure	Menge bis zu einem pH-Wert von 6,5-7,5
Wasser	bis zu 100,00%

Das Bienenwachs und das Polyoxyäthylen 25-lanolin-Derivat werden zusammen geschmolzen und auf 75°C erwärmt. Ein Teil oder alles Glycerin wird mit einem Teil oder dem gesamten Wasser vermischt und auf 75°C erwärmt. Die Parabene und das Natriumcitrat werden in der wässrigen Lösung gelöst und die beiden Phasen werden vermischt. Unter Kühlen auf 50 bis 60°C wird gerührt und dann wird entweder der aktive Bestandteil in dem restlichen Wasser gelöst und dieses zu der Base unter

Rühren zugegeben oder der aktive Bestandteil wird in dem restlichen Glycerin in der Kugelmühle vermahlen und die entstehende Suspension wird zu der Base unter Rühren zugegeben. Es wird ausreichend Citronensäure zugegeben, um den pH-Wert auf 6,5 bis 7,5 einzustellen, und dann wird weiter gerührt, bis die Reaktionsmischung abgekühlt ist.

Beispiel B

Orale Tabletten

Aktiver Bestandteil (freie Base)	0,5 mg
Lactose	175,5 mg
Maisstärke (getrocknet)	20,0 mg
Gelatine	2,0 mg
Magnesiumstearat	2,0 mg
Tween 80	Spur

Gesamtgewicht 200,0 mg

Eine Suspension aus 300 mg des aktiven Bestandteils in 2 ml Wasser, das 0,1% Tween 80 enthält, wird 16 Stunden in einem 10 ml-Nylongefäß vermahlen, das ungefähr zu drei Vierteln mit Steatitkugeln gefüllt ist, bis 90 Zahlen-% der Teilchen einen Durchmesser von weniger als 5 Mikron besitzen und keins größer als 50 Mikron ist. Die Maisstärke und die Lactose werden vermischt und durch ein 0,25 mm (60 mesh British Standard) Sieb gegeben und mit einer Lösung aus Gelatine, die die Suspension des aktiven Bestandteil und die Waschlösungen aus dem Nylongefäß enthält, granuliert, indem man durch ein 1,003 mm (16 mesh B.S.) Sieb hindurchgibt. Das Granulat wird dann über Nacht bei 40°C getrocknet, durch ein 0,7 mm (20 mesh B.S.) Sieb gegeben und mit Magnesiumstearat vermischt und unter Verwendung einer Tablettiervorrichtung mit einem 0,8 cm (5/16 inch) Flachfacetten-Locheisen tablettiert.

Der aktive Bestandteil kann alternativ in Salzform verwendet werden, wobei die verwendete Menge eine solche ist, die 0,5 mg freie Base enthält, und wobei die Menge an Lactose entsprechend vermindert wird.

Wenn sich der aktive Bestandteil in der Wasserkomponente löst, kann die Stufe, bei der in der Kugelmühle vermahlen wird, weggelassen werden.

WC

1

(v

ur

4

be

oc

he

ei

at

ur

ha

ba

bu

2.

2

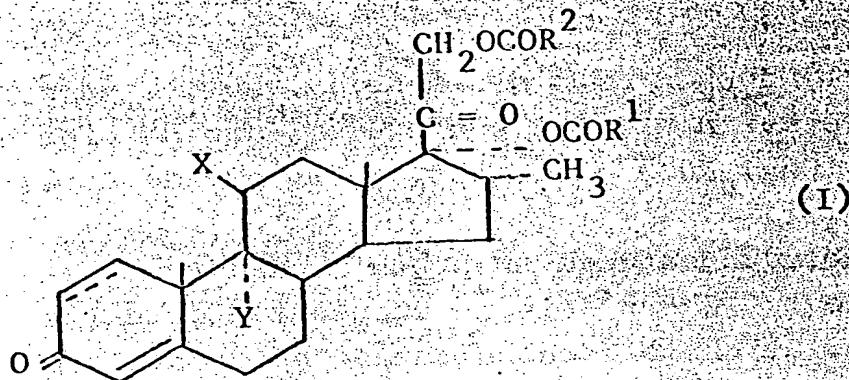
St

60980871034

Patentansprüche

1.

Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

X eine β -Hydroxygruppe oder eine Ketogruppe bedeutet,

Y ein Fluor- oder Chloratom bedeutet,

R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit
1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^2 eine Gruppe der Formel $-(CH_2)_nNR^3R^4$ bedeutet
(worin n 1, 2 oder 3 bedeutet und R^3 und R^4 , die gleich oder
unterschiedlich sein können, je eine Alkylgruppe mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^3 und R^4 zusammen mit dem
benachbarten Stickstoffatom einen gesättigten, substituierten
oder unsubstituierten monocyclischen 4- bis 7-gliedrigen
heterocyclischen Ring bilden, der gewünschtenfalls weiter
ein Schwefel- oder Sauerstoffatom oder ein weiteres Stickstoff-
atom enthalten kann) oder worin R^2 einen substituierten oder
unsubstituierten monocyclischen, 6-gliedrigen, Stickstoff ent-
haltenden heterocyclischen Ring bedeutet, der an die benach-
barte Carbonylgruppe über ein Kohlenstoffatom des Rings ge-
bunden ist und

— eine Einfach- oder Doppelbindung bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß R^3 und R^4 zusammen mit dem benachbarten
Stickstoffatom einen 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R³ und R⁴ zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom eine Morpholinogruppe bilden.

4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R² eine Gruppe der Formel -(CH₂)_nNR³R⁴ bedeutet, worin n 1 darstellt.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R² einen unsubstituierten, aromatischen, 6-gliedrigen, Stickstoff enthaltenden heterocyclischen Ring bedeutet, der an die benachbarte Carbonylgruppe über ein Kohlenstoffatom des Rings gebunden ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R² eine Pyridylgruppe bedeutet.

7. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ eine Äthylgruppe bedeutet.

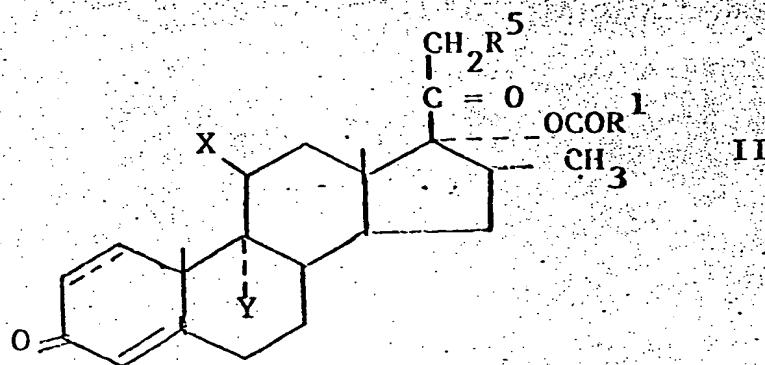
8. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Fluoratom, X eine β-Hydroxygruppe und ---- eine Doppelbindung bedeuten.

9. 9α-Fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-21-morpholinoacetoxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion.

10. Verbindung, ausgewählt unter 9α-Fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-21-nicotinyloxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; 21-Diäthylaminoacetoxy-9α-fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; 9α-Fluor-11β-hydroxy-16β-methyl-21-piperidinoacetoxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; 9α-Chlor-21-diäthylaminoacetoxy-11β-hydroxy-16β-methyl-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion; und 9α-Chlor-11β-hydroxy-16β-methyl-21-nicotinyloxy-17-propionyloxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion.

11. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form ihrer Säureadditionssalze.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



worin

R^1 , X, Y und --- die in Anspruch 1 gegebenen Bedeutungen besitzen und

R^5 eine Hydroxygruppe oder eine Gruppe der Formel $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ bedeutet (worin n die in Anspruch 1 gegebene Definition besitzt und Z einen leicht ersetzbaren Substituenten bedeutet)

mit einer Verbindung der Formel



worin

R^6 eine Gruppe der Formel OCOR^2 (worin R^2 die in Anspruch 1 gegebene Definition besitzt) oder ein reaktives Derivat davon bedeutet, wenn R^5 in der Formel II eine Hydroxygruppe bedeutet, oder worin R^6 eine Gruppe der Formel

$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$ bedeutet (worin R^3 und R^4 die in Anspruch 1 gegebenen

Definitionen besitzen), wenn R^5 in der Formel II eine Gruppe der Formel $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ bedeutet (worin n und Z die oben gegebenen Definitionen besitzen),

oder einem funktionellen Äquivalent davon umsetzt.

13. Pharmazeutische und veterinäre Zubereitungen, enthaltend als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ein nichttoxisches Säureadditionssalz davon zusammen mit einem oder mehreren Trägerstoffen oder Arzneimittelverdünnungsstoffen.

51
19 B
D

11
21
22
43

30

54

51
R

72